

Histología renal y morfología del intersticio en pacientes nefróticos tratados con ciclosporina

R. Poveda, M. Carrera*, F. Moreso, L. Carreras, M. T. González y J. Alsina
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica*. Hospital de Bellvitge. L' Hospitalet. Barcelona.

RESUMEN

Se han realizado biopsias renales en seis pacientes adultos afectados de síndrome nefrótico (SN) idiopático corticorresistente o corticodependiente antes y después del tratamiento con dosis bajas de ciclosporina A (CsA).

Sus diagnósticos histológicos eran: Lesiones glomerulares mínimas (3 p), GN mesangial sin depósitos inmunes (1 p) y glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF) (2 p) El tratamiento con CsA se comenzó a dosis de 3 mg/kg/d. Se asoció prednisona a dosis de 10 mg/d.

Se observó remisión del SN en todos los pacientes salvo en un caso de GSF/corticorresistencia. La dosis media de CsA osciló entre los 3 y 4 mg/kg/d y los niveles sanguíneos entre 56 y 110 ng/ml. (Anticuerpo monoclonal específico.) El tratamiento se mantuvo durante 12-15 meses para los respondedores y durante tres meses para el caso CsA resistente. El filtrado glomerular (aclaramiento de Cr 51 EDTA) se mantuvo en valores normales en todos los casos.

Usando métodos semicuantitativos (1+ a 4+), se observa el aumento o aparición de discretos (1+) signos de esclerosis glomerular y tubulointersticial solamente en los dos casos de corticorresistencia previa. No se observaron cambios vasculares.

Mediante morfometría por conteo de puntos se observa disminución de la superficie intersticial (SI) tras el tratamiento en dos casos que mantuvieron con posterioridad la remisión del SN con un seguimiento de treinta y cuatro meses. Por el contrario, el aumento de la SI tras el tratamiento se asoció en los otros cuatro casos con una recidiva precoz al retirar la CsA o una resistencia al fármaco.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Ciclosporina. Morfometría renal.

Recibido: 3-X-94.
En versión definitiva: 13-II-95.
Aceptado: 13-2-95.

Correspondencia: Dr. Rafael Poveda.
Servicio de Nefrología.
Hospital de Bellvitge.
C/ Feixa Llarga, s/n.
L' Hospitalet de Llobregat.
Barcelona.

RENAL HISTOLOGY AND INTERSTITIAL MORPHOMETRY IN NEPHROTIC PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORIN

SUMMARY

Renal biopsies were performed in six adult patient with steroid-resistant or steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome after low-dose CsA therapy.

Their histologic diagnoses were MCD (3), Mesangial proliferative GN (1) and FSGS (2). CsA therapy was started at 3 mg/kg/day. Prednisone at 10 mg/kg/day was also given.

Remission after therapy was noted in all but one (FSGS/steroid resistant) patient. Mean CsA dose ranged from 3 to 4 mg/kg/day and blood CsA levels from 56 to 110 ng/ml. Therapy was maintained for 12-15 months in CsA responders and for three months in the case of CsA resistance. GFR (Clearance of ⁵¹Cr EDTA) remained within normal limits.

Renal biopsies were performed prior to the start of CsA treatment and repeated in the days before the end of therapy.

Using semiquantitative methods (Score 1+ to 4+), slight (1+) glomerular and tubulointerstitial sclerotic changes were disclosed only in the two cases with previous steroid-resistance. No vascular changes were observed.

Morphometrical analysis of the interstitial surface (IS) was performed by point-counting methods. A decrease of IS during therapy was observed in two patients wich was associated with a good subsequent clinical course: Sustained remission of nephrotic syndrome after stopping CsA (Follow-up 34 months). On the contrary, increased IS during therapy was associated with early relapse after discontinuation of CsA (3 cases) or CsA resistance (1 case).

Key words: **Nephrotic syndrome. Cyclosporin. Renal morphometry.**

Introducción

El tratamiento del síndrome nefrótico idiopático (SNI) con ciclosporina A (CsA) constituye una alternativa a los esteroides en casos de corticorresistencia, corticodependencia o toxicidad esteroidea. Su aplicación se sigue de remisión clínica en el 70-80 % de los pacientes previamente corticosensibles^{1,2} y de un porcentaje que oscila entre el 20 y el 60 % para los casos de corticorresistencia¹⁻³.

No obstante, la frecuente recidiva del síndrome nefrótico tras la suspensión del fármaco¹⁻⁵ y la posibilidad de que un tratamiento prolongado pueda inducir lesiones de nefrotoxicidad constituyen dos inconvenientes de esta modalidad terapéutica, que hacen aconsejable la consideración de un balance riesgo/beneficio.

Las lesiones de nefrotoxicidad en pacientes tratados con CsA se han estudiado en diversos contextos, siendo de resaltar las referidas en pacientes sin enfermedad renal previa, como es el caso de trasplantados cardíacos o los portadores de determinadas enfermedades autoinmunes como la uveítis o el psoriasis. En ellos han sido descritas alteraciones funcionales renales tras el tratamiento con CsA y la aparición de lesio-

nes de isquemia/esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, atrofia tubular y lesiones de arteriopatía⁶⁻⁹.

En pacientes afectos de SNI tratados con CsA se han descrito elevaciones transitorias o persistentes de la creatinina sérica, sobre todo en el grupo de SN corticorresistente/glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF)^{1,2}. En el terreno histológico son a destacar los datos referidos a 67 casos incluidos en un estudio colaborativo internacional publicado en 1991¹⁰, que refiere la aparición de GSF en un 14 % de los casos de lesiones glomerulares mínimas rebiopsiados tras el tratamiento con CsA y un aumento de la obsolescencia glomerular en pacientes con diagnóstico previo de glomerulosclerosis segmentaria y focal, que en un 12 % mostraban además signos de fibrosis tubulointersticial y vascular. En un estudio más reciente (1994), Habib y Niaudet¹¹ describen un porcentaje similar (14 %) de desarrollo de GSF tras la terapia con CsA, pero hacen hincapié en la frecuente aparición de lesiones tubulointersticiales, que, tras una media de veintiséis meses de tratamiento, observan en alrededor del 50 % de los niños rebiopsiados.

Aunque el significado de las lesiones observadas en pacientes nefróticos que han recibido ciclosporina

es considerado en ocasiones incierto, dado que podrían deberse a la propia evolución de la enfermedad renal, diversos autores recomiendan controles histológicos en pacientes con SNI que han seguido una terapia prolongada con este fármaco ^{1-3, 10-12}.

En el presente estudio se analiza la evolución clínica e histológica de un grupo de pacientes afectados de SNI tratados con ciclosporina: la posible aparición de lesiones atribuibles a nefrotoxicidad y las variaciones de la superficie intersticial cuantificadas mediante morfometría. Se estudia asimismo, la evolución tras la retirada del fármaco y su posible relación con los cambios histológicos observados.

Material y métodos

Se incluyen seis pacientes afectados de síndrome nefrótico idiopático tratados con ciclosporina. Sus características clínicas, diagnóstico histológico y pauta terapéutica se resumen en la [tabla I](#): Tres son varones y tres hembras, oscilando sus edades entre los quince y los sesenta y dos años (edad media de treinta y dos años). En tres, la biopsia renal antes de iniciar el tratamiento con CsA era diagnóstica de lesiones glomerulares mínimas (LGM), en un caso existía una proliferación mesangial sin depósitos inmunes y en los dos restantes una glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF). Todos los casos habían sido previamente tratados con esteroides a dosis de 1 mg/kg/d durante un mes, seguido de pauta descendente hasta un total de tres meses. Dos casos se habían mostrado corticorresistentes, dos habían presentado frecuentes recaídas (dos o más episodios de SN en un año), uno era corticodependiente y el restante había mostrado una remisión incompleta (proteinuria de 1 g/d durante el tratamiento esteroideo).

El tratamiento con ciclosporina se inicia a dosis de 3 mg/kg/d, repartidos en dos tomas. En caso de remisión del síndrome nefrótico se ha mantenido el tratamiento entre doce y quince meses, y en caso de no haberla, el fármaco se suspende a los tres meses de

iniciarse su administración. En todos los casos se han asociado 10 mg diarios de prednisona.

En cada control clínico se han determinado niveles de CsA en sangre total (anticuerpo monoclonal específico), además de la analítica rutinaria.

Se ha determinado el filtrado glomerular de Cr 51 EDTA antes del inicio del tratamiento y en los últimos días del mismo.

El control histológico en cada caso se ha practicado días antes del inicio de la CsA y se ha repetido días antes de finalizar su aplicación. Se han realizado las tinciones convencionales y se ha tabulado de manera semicuantitativa la presencia de diversas lesiones consideradas como sugestivas de toxicidad por ciclosporina ⁸ (ver [tabla II](#)), aplicándose el grado 0 para la normalidad y una gradación entre 1 y 4 para las anomalías observadas.

La morfometría del intersticio se ha realizado en cada uno de los campos ópticos del tejido cortical, usando una tinción de plata $\times 200$ aumentos y mediante una retícula de 122 puntos (método del conteo de puntos). El procesamiento de las muestras ha sido el convencional: fijación en líquido de Bouin e inclusión en parafina, de manera similar en todos los casos. En cada biopsia se ha analizado un mínimo de seis campos, por encima de los cinco que se consideran necesarios para obtener una medición fiable del intersticio con el método empleado ¹³. La superficie intersticial se expresa como la media \pm DS del espacio intersticial medido en el total de los campos observados.

Resultados

Las dosis y niveles sanguíneos medios de ciclosporina, la respuesta a la terapia, tiempo de tratamiento y evolución del filtrado glomerular se resumen en la [tabla I](#). Los cuatro pacientes que eran previamente corticorresistentes y uno de los dos pacientes corticorresistentes presentan una remisión del síndrome nefrótico (proteinurias inferiores a 0,3 g/d) con la apli-

Tabla I. Características de los pacientes y del tratamiento efectuado

	Edad Sexo	Diag. Histol.	Respuesta esteroides	Respuesta Csa	Dosis media	Niv. medios	Tiempo Tto.	FGR pre/post Tto.
Caso 1	16/V	LGM	Cort. Dep.	Sensible	3,5	56	15 m	102-88
Caso 2	156/V	GPM	Rem. Inc.	Sensible	3	65	12 m	133-88
Caso 3	23/H	LGM	Frec. Rec.	Sensible	3,8	70	12 m	123-92
Caso 4	62/H	GSF	Frec. Rec.	Sensible	3	55	12 m	90-104
Caso 5	21/V	LGM	Resistente	Sensible	3,8	110	15 m	120-130
Caso 6	59/H	GSF	Resistente	Resistente	4	75	3 m	87-104

Abreviaturas: LGM: Lesiones glomerulares mínimas. GPM: Glomerulonefritis proliferativa mesangial. GSF: Glomerulosclerosis segmentaria y focal. Cort. Dep.: Corticodependiente. Frec. Rec.: Frecuentes recaídas. Rem. Inc.: Remisión incompleta. Dosis media de CsA expresada en mg/K/d. Niveles medios de CsA expresados en ng/ml. FGR: Filtrado glomerular de Cr 51 EDTA expresado en ml/m/1,73 m².

Tabla II. Lesiones renales. Valoración semicuantitativa (de 0 a 4). (Se indica en cada columna pre y postratamiento con CsA.)

	EGS*	EGG*	PCG	ECB	FI-AT	Les. art.	Les. arteriol.
Caso 1	0/8 -0/34	0-0	0-0	0-0	0-0	NV-0	0-0
Caso 2	0/27-0/30	0-0	0-0	1-1	0-0	0-0	0-0
Caso 3	0/44-0/36	1-1	0-0	1-2	0-0	0-0	0-0
Caso 4	1/21-0/16	1-1	0-0	0-0	1-1	1-1	0-0
Caso 5	0/9 - 3/19	0-0	0-0	0-1	0-1	0-0	0-0
Caso 6	1/18- 8/37	0-2	0-1	1-1	0-1	1-1	1-1

Abreviaturas: EGS: Esclerosis glomerular segmentaria. EGG: Esclerosis glomerular global. *: Se expresa número de glomérulos esclerosados/número de glomérulos en la biopsia. PCG: Pflsamiento capilares glomerulares. ECB: Ensanchamiento de la cápsula de Bowmann. FI-AT: Fibrosis intersticial-atrofia tubular. Les. Art.: Lesiones arteriales. Les. Arteriol.: Lesiones arteriolas.

cación de la ciclosporina. La dosis media inferior ha sido de 3 mg/kg/d, y la más elevada, de 4 mg/kg/d. Los niveles medios de ciclosporinemia han sido no superiores a 75 ng/ml en cinco casos y de 110 ng/ml en uno de ellos. Los valores del filtrado glomerular se han mantenido dentro de la normalidad.

Los datos de la observación convencional de las biopsias y su valoración semicuantitativa pre y posttratamiento se muestran en la [tabla II](#). Salvo un mínimo engrosamiento de la cápsula de Bowmann en un caso de previa corticosensibilidad, las lesiones que hemos observado se dan en los pacientes corticorresistentes: discreto aumento de la esclerosis glomerular, mínimos signos de isquemia glomerular (1+) y leves signos de fibrosis intersticial-atrofia tubular (1+). No se han observado modificaciones de la histología vascular.

La medición de la superficie intersticial muestra una disminución tras el tratamiento en dos casos y aumento en los otros cuatro ([tabla III](#)). En los casos de disminución del intersticio, los pacientes, que se hallaban en remisión del SN, la han mantenido tras la retirada de la ciclosporina, con un tiempo de seguimiento de treinta y cuatro meses. En los casos con aumento del espacio intersticial se ha producido una recidiva precoz del SN tras suspender la CsA o, en un caso, resistencia al tratamiento.

Discusión

La nefrotoxicidad de la ciclosporina ha sido estudiada en diversas situaciones. Tanto en el terreno experimental como en la clínica existen numerosas evidencias de que además de su acción inmunosupresora, posee, como efecto secundario, la capacidad de producir alteraciones renales a través, principalmente, de mecanismos vasomotores¹⁴⁻¹⁷.

El estudio de las lesiones renales inducidas por CsA en pacientes no nefrópatas ha constituido un modelo para observar su eventual acción nefrotóxica en ausencia de procesos renales concomitantes.

Cabe destacar entre las primeras series la de Palestine y cols.⁶, que en 1986 publicaron las lesiones renales observadas en 17 pacientes que recibieron CsA para el tratamiento de una uveítis. Con dosis medias de 10 mg/kg/d observaron a los dos años la existencia de fibrosis tubulointersticial en todos los casos y de hialinosis vascular o proliferación miointimal en 15 de ellos. En el terreno del trasplante cardíaco, Myers y cols.⁷ refieren en 1988 el seguimiento de 37 pacientes que, tras dosis iniciales de 17 mg/kg/d, presentan a los 12-24 meses lesiones de fibrosis túbulointersticial en todos los casos y de esclerosis glomerular en un 75 %. Posteriormente, Feutren y cols.⁹, con dosis iniciales medias de alrededor de 8 mg/kg/d, analizaron la histología renal de pacientes afectados de diversas enfermedades autoinmunes tras un seguimiento medio de trece meses. Dichos autores refieren datos histológicos compatibles con nefrotoxicidad en un 21 % de los casos y mediante un estudio multivariado hallaron relación entre la aparición de lesiones y la dosis inicial, la edad y el aumento de creatinina sérica. Sugerido el carácter dosis-dependiente de las lesiones, recomiendan emplear para las enfermedades autoinmunes dosis inferiores a 5 mg/kg/d y evitar incrementos de la creatinina sérica superiores al 30 %.

En el seguimiento de pacientes afectados de síndrome nefrótico idiopático tratados con ciclosporina, el

Tabla III. Morfometría de la superficie intersticial pre y postratamiento y evolución clínica tras retirar la ciclosporina.

	Sup. int. pre-tto.	Sup. int. post-tto.	Evolución clín. tras retirar CsA
Caso 1	16 ± 3 %	11 ± 2 %	Persiste remisión a los 34 meses
Caso 2	14 ± 4 %	10 ± 2 %	Persiste remisión a los 34 meses
Caso 3	18 ± 4 %	23 ± 6 %	Recidiva a los 5 meses
Caso 4	16 ± 3 %	24 ± 3 %	Recidiva a los 4 meses
Caso 5	16 ± 6 %	22 ± 7 %	Recidiva a los 2 meses
Caso 6	19 ± 5 %	26 ± 11 %	Resistente a CsA

binomio corticorresistencia/GSF se ha asociado por lo general no sólo a una menor eficacia del fármaco, sino a una más frecuente disfunción renal tras el tratamiento y a una frecuente aparición o aumento de la esclerosis renal en los controles biópsicos practicados ^{1, 2, 4, 5, 12, 18}.

Entre los estudios histológicos realizados en pacientes nefróticos tratados con CsA destacan los datos de 67 pacientes incluidos en un estudio multicéntrico que engloba 440 casos con dosis iniciales de entre 4 y 6 mg/kg/d ¹⁰. Tras una media de dieciséis meses de tratamiento, un 14 % de los casos con cambios glomerulares mínimos mostraron algún dato de esclerosis glomerular en la segunda biopsia y en un 6 % se apreciaron lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin lesiones vasculares significativas. Entre los pacientes portadores de una glomerulosclerosis segmentaria y focal se observó un aumento de la obsolescencia glomerular y en un 12 % se evidenciaron lesiones intersticiales y vasculares, señalando los autores la dificultad en discernir si la aparición de lesiones se relacionaba con la administración de la ciclosporina o con la propia evolución de la enfermedad renal.

Habib y Niaudet ¹¹ realizan el seguimiento histológico de 42 niños que reciben dosis iniciales de 6 mg/kg/d de ciclosporina ajustada a niveles sanguíneos de 100-200 ng/ml (anticuerpo monoclonal). Tras un seguimiento medio de veintiséis meses observan un porcentaje de aparición de GSF similar al del estudio colaborativo arriba citado (14 %), pero en cambio detectan una mayor incidencia de fibrosis intersticial, que llega a ser significativa en un 52 % de los casos y que, al no correlacionarse con el grado de esclerosis glomerular, sugiere a los autores un origen nefrotóxico.

En series más reducidas de pacientes portadores de nefropatía por cambios mínimos se ha descrito la presencia de lesiones consideradas no significativas tras el tratamiento a dosis inferiores a 5 mg/kg/d ¹⁹ o aparición de lesiones más evidentes cuando el fármaco se ha aplicado a dosis superiores ^{5, 12}. Junto a la dosis empleada, Meyrier y cols., en un estudio colaborativo de la Sociedad Francesa de Nefrología, señalan como factores predictivos de daño renal la insuficiencia renal y el porcentaje de glomérulos esclerosados previos al tratamiento ¹².

En nuestra experiencia hemos observado un discreto aumento de esclerosis glomerular e intersticial en los dos casos que habían sido previamente corticorresistentes, uno de ellos con histología previa de GSF. Aunque no hemos observado en ellos deterioro del filtrado glomerular, la más frecuente descripción de alteración de la función renal tras el tratamiento con CsA en pacientes resistentes a esteroides hace aconsejable abordar su terapia con

cautela y, tal como se refiere en la literatura, siempre que no existan importantes lesiones intersticiales, bajo una estrecha vigilancia de la función renal y con eventuales controles histológicos postratamiento ^{3, 12}.

En los casos de corticosensibilidad/LGM, la tolerancia funcional ha sido buena y la histología convencional ha mostrado ausencia de datos de isquemia o esclerosis glomerular, tubular o vascular tras el tratamiento.

El estudio del intersticio en los pacientes nefróticos que reciben CsA se ha venido haciendo en general bajo la perspectiva de detectar fibrosis ^{5, 10, 19}. La cuantificación de la superficie intersticial (SI) no ha sido un parámetro comúnmente valorado en estos pacientes y sus modificaciones pueden ser difíciles de interpretar por cuanto la diferenciación histológica entre un fenómeno de edema intersticial, observable en pacientes nefróticos, y las fases precoces de la fibrosis puede no ser evidente ²⁰. A pesar de tal dificultad creímos interesante valorar dicho parámetro, que ampliaría la información que se obtiene de la observación convencional de las biopsias.

Hemos comprobado, a partir de valores similares de la SI antes del tratamiento, una disminución de la misma tras la terapia en dos casos y un aumento en los otros cuatro. Si tal aumento se debe a la acción de la ciclosporina o se relaciona con la propia evolución de la nefropatía, es difícil de determinar. No obstante, la modificación de la SI parece relacionarse en nuestros casos con la evolución posterior de la enfermedad renal. Los datos, a confirmar con un mayor número de observaciones, indican que la disminución de la superficie intersticial tras el tratamiento se ha dado en pacientes que, estando en remisión del síndrome nefrótico, no presentan recidiva posterior (tiempo de seguimiento de treinta y cuatro meses). Por el contrario, observamos un aumento de la SI en un paciente ciclosporin-resistente y también en los tres pacientes que, estando en remisión bajo tratamiento, van a presentar una recidiva precoz al retirar la ciclosporina.

En nuestra breve casuística, el tratamiento de los casos de SNI corticosensible con CsA, a dosis iniciales de 3 mg/kg/d y durante un año, ha mostrado un alto índice de eficacia y sin evidencia histológica de esclerosis tras la terapia.

Por el contrario, en el caso del SNI corticorresistente, la eficacia es menor y, aunque no hemos observado deterioro de la función renal, la administración de ciclosporina se ha seguido de un discreto aumento de la esclerosis renal.

La disminución de la superficie intersticial renal tras el tratamiento se ha asociado a una mejor evolución clínica.

Bibliografía

1. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D, and the Collaborative Group of the French Society of Nephrology: Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: Minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 35 (Suppl 1):S37-42, 1991.
2. Niaudet P, Broyer M y Habib R: Treatment of idiopathic, nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 35 (Suppl 1):S31-36, 1991.
3. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castellani A y Della Casa-Alberighi O: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377-1384, 1993.
4. Maher ER, Sweny P, Chappel M, Varghese y Moorhead JF: Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 3:728-732, 1988.
5. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH y Fine RN: Long-term Cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Amer J Kidney Dis* 18:583-588, 1991.
6. Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG y Nussenblatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-1298, 1986.
7. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Bohskos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny, Coplon NS y Pelroth MG: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33:590-600, 1988.
8. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, Ruggenenti P, Gamba A, Parenzan L, Mecca G, Perico N, Imberti O, Remuzzi A y Remuzzi G: Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 40:243-250, 1991.
9. Feutren G, Mihatsch J for the International kidney biopsy registry of Cyclosporine in Autoimmune diseases: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 326:1654-1660, 1992.
10. Collaborative study group of Sandimmun in nephrotic syndrome: Safety and tolerability of Cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 35 (Suppl 1):S48-60, 1991.
11. Habib R y Niaudet P: Comparison between pre and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42:141-146, 1994.
12. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P and the collaborative group of the Société de Néphrologie, with the technical assistance of Doreen Broneer: Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45:1446-1456, 1994.
13. Mackensen-Haen S, Bohle A, Christensen J, Wehrmann M, Kendziorra H y Kokot F: The consequences for renal function of widening of the interstitium and changes in the tubular epithelium of the renal cortex and outer medulla in various renal diseases. *Clin Nephrol* 37:70-77, 1992.
14. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
15. Myers BD, Newton L, Boshkos C, Macoviak JA, Frist WH, Derby G y Sibley RK: Chronic Injury of human renal with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation* 46:649-703, 1988.
16. Fuiano G, Sepe V, Cianfrone P, Libetta C, Sabbatini M, Colucci G, Conte G, Balletta M y De Nicola L: Acute effects of low-dose cyclosporine on renal function in normal subjects. *Transplantation* 51:734-736, 1991.
17. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benini A, Amuchastegui CS, Bruzzi I y Remuzzi G: Calcium channel Blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43:706-711, 1993.
18. Walker RG y Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid-resistant Idiopathic (Primary) focal and segmental Hyalinosis and Sclerosis (Focal Glomerulosclerosis) with Cyclosporin. *Nephron* 54:117-121, 1990.
19. Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ y Sieberth HG: Long-term treatment of Minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporin: A control biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 3:733-737, 1988.
20. Heptinstall RH: *Pathology of the Kidney*. Little, Brown & Co. 670. Boston 1983.